

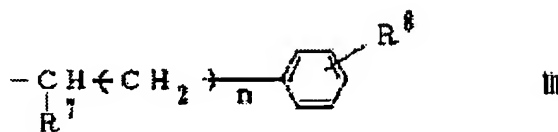
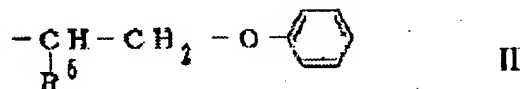
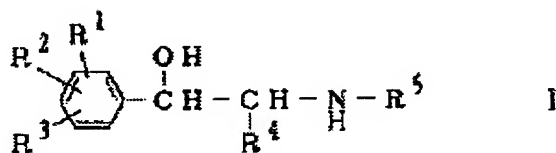
CHEMOTAXIS-INHIBITING AGENT COMPOSED OF PHENYLETHANOLAMINE

Patent number: JP7025757
 Publication date: 1995-01-27
 Inventor: SHIODA TATSUKI; others: 03
 Applicant: TEIJIN LTD
 Classification:
 - international: A61K31/135; A61K31/165; A61K31/18
 - european:
 Application number: JP19930167836 19930707
 Priority number(s):

Abstract of JP7025757

PURPOSE: To obtain the inhibiting agent containing an amine derivative expressed by a specific structural formula, having action to inhibit the chemotaxis induced by a monocyte chemotactic factor and useful for the treatment and prevention of arteriosclerosis, etc.

CONSTITUTION: This inhibiting agent contains a phenylethanolamine deviative of the formula I [R<1> to R<3> are H, hydroxyl, etc.; R<4> is H or 1-3C alkyl, preferably methyl; R<5> is H, 1-8C alkyl, group of the formula II (R<6> is H or 1-3C alkyl) or formula III (R<7> is H or 1-3C alkyl; R<8> is H or hydroxyl; (n) is 1 or 2)] or its pharmacologically allowable acid addition salt as an active component. The active component is preferably 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(isopropylamine) ethanol.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-25757

(43) 公開日 平成7年(1995)1月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/135	A E D	9454-4C		
	A B L	9454-4C		
	A C D	9454-4C		
31/165	A B X	9454-4C		
31/18	A B G	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平5-167836

(22) 出願日 平成5年(1993)7月7日

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 塩田 辰樹

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 田中 寛子

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 石井 孝司

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

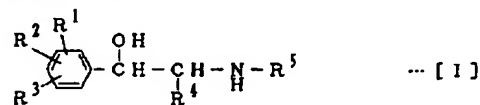
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェニルエタノールアミン細胞遊走阻害剤

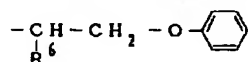
(57) 【要約】

【目的】 フェニルエタノールアミン誘導体を有効成分として含有する細胞遊走阻害剤を提供する。

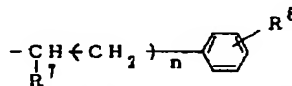
【構成】 下記式 [1]



〔式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 低級アルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 低級アルコキシ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 低級アルキルチオ基、アミノ基、カルバモイル基、メタンスルホンアミド基、またはヒドロキシメチル基を表し； R^4 は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 低級アルキル基を表し； R^5 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル基、式：



〔式中、 R^6 は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 低級アルキル基を表す。〕で表される基、または式：



〔式中、 R^7 は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 低級アルキル基を表し； R^8 は、水素原子またはヒドロキシル基を表し； n は1または2を表す。〕で表される基を表す。〕で表されるフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤。

1

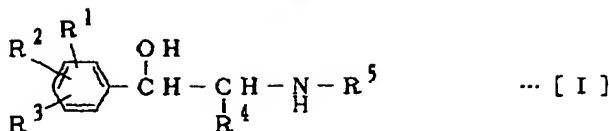
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式【1】

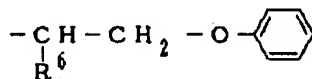
* 【化1】

*



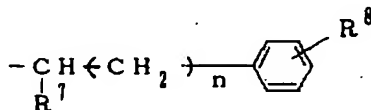
【式中、R¹ ~ R³ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁ ~ C₃ 低級アルキル基、C₁ ~ C₃ 低級アルコキシ基、C₁ ~ C₃ 低級アルキルチオ基、アミノ基、カルバモイル基、メタンスルホンアミド基、またはヒドロキシメチル基を表し；R⁴ は水素原子またはC₁ ~ C₃ 低級アルキル基を表し；R⁵ は水素原子、C₁ ~ C₃ アルキル基、式：

【化2】



（式中、R⁶ は水素原子またはC₁ ~ C₃ 低級アルキル基を表す。）で表される基、または式：

【化3】



（式中、R⁷ は水素原子またはC₁ ~ C₃ 低級アルキル基を表し；R⁸ は、水素原子またはヒドロキシル基を表し；nは1または2を表す。）で表される基を表す。〕で表されるフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤。

【請求項2】 上記式【1】において、R⁴ が水素原子またはメチル基である請求項1記載のフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤。

【請求項3】 上記式【1】において、R¹ ~ R³ が水素原子またはヒドロキシル基である請求項1または2に記載のフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤。

【請求項4】 上記式【1】において、R⁶ が水素原子、メチル基、イソプロピル基、またはtert-ブチル基である請求項1または2に記載のフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤。

【請求項5】 1-（3，4-ジヒドロキシフェニル）-2-（イソプロピルアミノ）エタノールまたはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、例えば動脈硬化症、関節リウマチ、変形性関節炎、糖尿病性網膜症、肺繊維症など、血中モノサイトの組織への浸潤が病態の発症、進展、維持において重要な役割を演じている疾病の治療薬及び／または予防薬として有用な、細胞遊走阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFはTリンパ球、マクロファージ、平滑筋細胞、繊維芽細胞、血管内皮細胞などより産生されるモノサイトに特異的な細胞遊走因子であり（参考文献：Leonard, B.J. 及びYoshimura, T. (1990) Immunology Today第11巻97~101頁など）、ヒト及び動物の動脈硬化巣あるいは関節リウマチ患者の病巣部などでの過剰な発現が認められる（参考文献：Nelken, N.A.ら(1991) ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション第88巻1121~1127頁、Koch, A.E.ら(1992) ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション第90巻772~779頁など）。すなわち、かかるモノサイト遊走因子MCP-1/MCAFの過剰な発現が、動脈硬化巣等の病巣部へのモノサイトの浸潤を惹起し、その結果、動脈硬化症、関節リウマチ等の病気の発症、進展、維持に深く関わっていると考えられている。従って、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する薬剤は、動脈硬化症、関節リウマチ等の治療薬及び／または予防薬として有用であることが期待されるが、現在まで、かかる阻害剤の報告はない。

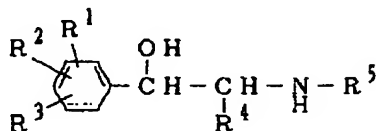
【0003】一方、フェニルエタノールアミン誘導体は、交感神経興奮作用（参考文献：Popa, V.I.ら(1984) ジャーナル・オブ・アズマ第21巻183~207頁など）及び交感神経抑制作用（参考文献：Clifton, J.E.ら(1982) ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー第25巻670~679頁(1982)など）を有することが知られているが、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害することは未だ知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】このような従来技術に鑑みて、本発明者らはモノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する薬剤を見い出すべく鋭意研究を重ねた結果、フェニルエタ

ノールアミン誘導体またはその薬学的に許容し得る酸付加体が、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する優れた活性、及び、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFの標的細胞への結合を阻害する優れた活性を有していることを知見して本発明を完成するに至った。

*

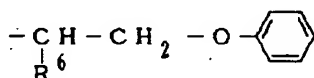


... [I]

【0007】【式中、 $R^1 \sim R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキルチオ基、アミノ基、カルバモイル基、メタンスルホンアミド基、またはヒドロキシメチル基を表し； R^4 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基を表し； R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ 、アルキル基、式：

【0008】

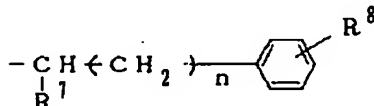
【化5】



【0009】（式中、 R^6 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基を表す。）で表される基、または式：

【0010】

【化6】



【0011】（式中、 R^7 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基を表し； R^8 は、水素原子またはヒドロキシル基を表し； n は1または2を表す。）で表される基を表す。）で表されるフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤である。

【0012】上記式【I】において、 $R^1 \sim R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキルチオ基、アミノ基、カルバモイル基、メタンスルホンアミド基、またはヒドロキシメチル基を表す。

【0013】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0014】 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基とは、 $C_1 \sim C_3$ 、の鎖状（直鎖もしくは分岐状）または環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルが挙げられる。

* 【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、下記式【I】

【0006】

【化4】

【0015】 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルコキシ基とは、前記 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、この $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基の好適な具体例も前記のものと同じである。

【0016】 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキルチオ基とは、前記 $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基とチオ基とからなる基を意味し、この $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基の好適な具体例も前記のものと同じである。

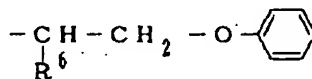
20 【0017】これらのなかでも $R^1 \sim R^3$ としてはそれぞれ独立に水素原子またはヒドロキシル基が好ましいものとして挙げられる。

【0018】 R^4 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基を表す。 R^4 における $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基は、前記 $R^1 \sim R^3$ における $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基と同じ定義を表し、その好適な具体例も同じ例が挙げられる。これらのなかでも R^4 としては水素原子またはメチル基を好ましいものとして挙げるができる。

30 【0019】 R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ 、アルキル基、式：

【0020】

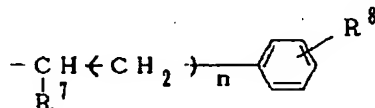
【化7】



【0021】（式中、 R^6 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基を表す。）で表される基、または式：

【0022】

【化8】



【0023】（式中、 R^7 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ 、低級アルキル基を表し； R^8 は、水素原子またはヒドロキシル基を表し； n は1または2を表す。）で表される基を表す。

50 【0024】 $C_1 \sim C_3$ 、アルキル基とは、 $C_1 \sim C_3$ 、の鎖状（直鎖もしくは分岐状）または環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、前記 $C_1 \sim C_3$ 、低

5

級アルキル基の好適な具体例に加え、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

【0025】 R^6 及び R^7 は、水素原子または $C_1 \sim C_4$ 、低級アルキル基を表す。 R^6 及び R^7 における $C_1 \sim C_4$ 、低級アルキル基は前記 $R^1 \sim R^5$ における $C_1 \sim C_4$ 、低級アルキル基と同じ定義を表し、その好適な具体例も同じ例が挙げられる。

【0026】これらのなかでも R^6 としては水素原子または $C_1 \sim C_4$ 、アルキル基が好ましく、より好ましくは水素原子、メチル基、イソプロピル基、または tert-ブチル基を挙げることができる。

【0027】かかる上記式【I】で表される本発明のフェニルエタノールアミン誘導体は、従来公知の化合物であり、例えば、DE 723278号明細書、Ind. Chemist 37, 523 (1961)、US 3536712号明細書、DE 2334404号明細書等の従来公知の方法で得ることができる。

【0028】本発明におけるフェニルエタノールアミン誘導体は酸付加体であってもよく、かかる酸として例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸などの鉱酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

【0029】かくして得られた本発明の前記式【I】で表されるフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体は、その治療有効量を製薬学的に許容される担体及び/または希釈剤とともに医薬組成物等とすることによって本発明の細胞遊走阻害剤とすることができる。

【0030】すなわち、本発明のフェニルエタノールアミン誘導体及びその薬学的に許容される酸付加体は経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内等非経口的に投与することができる。

【0031】経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、カプセル剤などが挙げられる。

【0032】錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成形することができる。

【0033】丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカブリン、トリアセチンなどのグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類などを用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は顆粒剤、散剤あるいは液剤などをゼラチンなど

6

のカプセルに充填することによって成形される。

【0034】皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶剤などの形態にある注射剤がある。水性溶剤は例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤などが添加される。注射剤はバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合等の処置を適宜行うことによって無菌化される。

【0035】経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成形される。

【0036】直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられる。

【0037】本発明のフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度などによって異なるが、通常成人一人当たり1~500mg/日である。

【0038】本発明によれば、前記式【I】で表されるフェニルエタノールアミン誘導体の好適な具体例として下記の化合物を挙げることができる。

化合物No. (1) 1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-(イソプロピルアミノ)エタノール

化合物No. (2) 2-アミノ-1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エタノール

化合物No. (3) 1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-(メチルアミノ)エタノール

化合物No. (4) 1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(メチルアミノ)エタノール

化合物No. (5) 2-(tert-ブチルアミノ)-1-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)エタノール

化合物No. (6) 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(イソプロピルアミノ)エタノール

化合物No. (7) 1-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル)-2-(tert-ブチルアミノ)エタノール

化合物No. (8) 2-(ブチルアミノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノール

化合物No. (9) 1-(4-イソプロピルチオフェニル)-2-メチル-2-(オクチルアミノ)エタノール

化合物No. (10) 2-(tert-ブチルアミノ)-1-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エタノール

化合物No. (11) 2-アミノ-1-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-メチルエタノール

化合物No. (12) 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(1-フェノキシ-2-プロピルアミノ)エタノール

化合物No. (13) 1-(3-カルバモイル-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-フェニル-2-ブチルアミノ)エタノール

化合物No. (14) 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-フェニル-2-ブチルアミノ)エタノール

化合物No. (15) 1-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)-2-{1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピルアミノ}エタノール

化合物No. (16) 2-(イソプロピルアミノ)-1-フェニルエタノール

化合物No. (17) 2-(tert-ブチルアミノ)-1-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-メチルエタノール

化合物No. (18) 2-(イソプロピルアミノ)-1-(4-メタンスルホンアミドフェニル)エタノール

本発明におけるフェニルエタノールアミン誘導体は、ラセミ体及び可能なすべての光学活性体を含む。

【0039】

【発明の効果】本発明のフェニルエタノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含有してなる細胞遊走阻害剤は、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する作用を有し、血中モノサイトの組織への浸潤が病態の発症、進展、維持において重要な役割を演じている疾病、例えば動脈硬化症、関節リウマチ、変形性関節炎、糖尿病性網膜症、肺繊維症等の治療及び/または予防薬として有用である。

【0040】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0041】

【実施例1】

細胞遊走阻害活性の測定

表1に記載の各種化合物を被験薬物とし、その細胞遊走阻害活性を調べる目的で、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走の測定をヒト前単球由来白血病細胞THP-1を遊走細胞として用い、Fallらの方法(J. Immunol. Methods. 33, 239-247 (1980))に準じて以下に行った。すなわち96穴マイクロケモタキシスチャンパー(Neuroprobe; 登録商標)のチャンパー上室(200 μ l)にはTHP-1細胞を 2×10^6 /ml(RPMI 1640(Flow Laboratories社製)+10%FCSで懸濁したもの)、下室(35 μ l)には同液でヒトリコンビナントMCP-1(Peprotech社製)を最終濃度20ng/mlになるように希釈したものを入れ、両室の間にポリカルボネートフィルター(PVP-free, Neuroprobe; 登録商標)を固定し、37℃で5%CO₂下に2時間インキュベートを行った。フィルターを取り出し、Ditt Quick液(国際試薬社製)にてフィルター下面に遊走した細胞を固定染色し、次いでプレートリーダー(Molecular Device社製)にて、測定波長550nmで測定し3穴の平均値を求めることにより、遊走細胞数の指標とした。この時、表1記載の被験化合物を上室にTHP-1細胞とともに各種濃度にして添加し、細胞遊走阻害活性(阻害度: IC₅₀(μ M))を求めた。阻害度は[(上室に被験化合物無添加の場合のMCP-1による遊走細胞数)-(下室にMCP-1無添加の場合の遊走細胞数)=100%]としてその50%の阻害を示した化合物の濃度をIC₅₀とし、結果を表1に示した。

【0042】

【表1】

細胞遊走阻害活性

被験化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物No. (1)	0.0065
化合物No. (2)	2.80
化合物No. (3)	1.25
化合物No. (5)	27.5
化合物No. (7)	23.0
化合物No. (8)	11.0
化合物No. (10)	7.25
化合物No. (12)	23.0
化合物No. (13)	85.0
化合物No. (14)	11.0
化合物No. (17)	126.0

【0043】

【実施例2】

MCP-1のTHP-1細胞への結合に対する阻害能の測定

ヒト前単球由来白血病細胞THP-1へのMCP-1の結合に対する被験化合物の阻害能の測定は、Zachariaeらの方法に準じて行った(J. Exp. Med. (1990) 171, 2177-82)。

【0044】THP-1細胞を 5×10^7 cells/mlになるようにアッセイバッファー(RPMI 1640 (Flow Laboratories 社製)に1%BSA、20mMHEPESを加えたもの)に懸濁し、RIA用チューブ(栄研科学社製)に200μlづつ分注した。【¹²⁵I】MCP-1(NEN社製)を上記のバッファーに1μCi/mlになるよう溶かし、10μl(0.04ngのMCP-1にあたる)を各チューブに加え、同時に表2記載の被験化合物を各種濃度にして加え、37℃で15分間インキュベートした。2000rpmで3分間遠心した後上清を吸引除去し、PBSに1%BSAを添加した溶液500μlを加え、ボルテックス後2000rpmで3分間遠心して上清を吸引除去する操作を3回繰り返した後沈殿に残った細胞の¹²⁵I量をγカウンターで測定した。被験化合物の代わりにMCP-1 1ngを添加した時のカウントを非特異的吸着として差し引き、被験化合物を何も添加しない時のカウントを100%として【¹²⁵I】MCP-1のTHP-1細胞への結合に対する被験化合物の阻害能を算出した。結果を表2に示した。

【0045】

20 【表2】

MCP-1 結合阻害活性

被験化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物No. (1)	80
化合物No. (7)	40
化合物No. (12)	90
化合物No. (13)	75

30 【0046】

【実施例3】

錠剤の製造

化合物No. (1)の塩酸塩を30mg含有する錠剤を下記処方により製造した。

化合物No. (1) (塩酸塩)	30mg
ラクトース	87mg
デンプン	30mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

【0047】

40 【実施例4】

注射剤の製造

1ml中に化合物No. (12)の塩酸塩を0.3mg含有する注射用溶液を下記の処方により製造した。

化合物No. (12) (塩酸塩)	30mg
食塩	900mg
注射用蒸留水	100ml

(7)

特開平7-25757

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 則明
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内